

**DER EINFLUSS DES HELFERGINS AUF DIE
THIOPENTALNARKOSE**

Volker Schlenke

1972

Aus der Anästhesieabteilung der Poliklinik der Universität
München

Vorstand: Professor Dr. A. Doenicke

DER EINFLUSS DES HELFERGINS AUF DIE
THIOPENTALNARKOSE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von:

Volker Schlenke

aus:

Gräfelfing

Jahr:

1972



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Kugler

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.7.72

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

II. Pharmakologie

- a) Thiopental
- b) Helfergin
- c) Serumcholinesterase

III. Problemstellung

IV. Methodik

- 1) Bestimmungsmethode der Serumcholinesterase-aktivität nach Kalow
- 2) Nachweis von Thiopental nach Goldbaum und Frey

V. 1) Versuchsanordnung

- 2) Dosierung

VI. Ergebnisse

- 1) Serumcholinesteraseaktivitätsmessungen nach Kalow
 - a) bei Thiopentalnarkose
 - b) bei Thiopentalnarkose mit Helfergin-injektion
- 2) Nachweis von Thiopental nach Goldbaum und Frey
 - a) bei Thiopentalnarkose
 - b) bei Thiopentalnarkose mit Helfergin-injektion
- 3) Ergebnisse beim Versuch mit doppelter Thiopentalgabe
- 4) Ergebnisse von spektralphotometrischen Messungen zur Feststellung, ob Helfergin die Serumcholinesteraseaktivität hemmt

- 5) Ergebnisse von a) Puls
 b) Blutdruck während
 der Narkosen

VII. a) Begründung für die Verwendung des
 Wilcoxon-Testes

 b) Erklärung des Wilcoxon-Testes

 c) Ergebnisse aus der Anwendung des
 Wilcoxon-Testes

VIII. Diskussion

IX. Zusammenfassung

X. Literatur

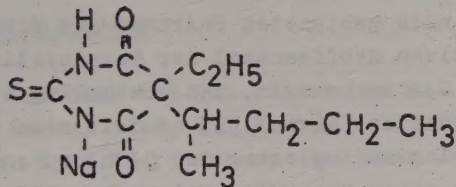
XI. Anhang

Einleitung

Diese Dissertation befasst sich mit der Wirkung von Helferlin auf die Thiopentalnarkose auf Grund von Vergleichsversuchen unter Messung der Serumcholinesteraseaktivität, der Thiopentalkonzentration im Serum, unter Berücksichtigung von Puls und Blutdruck.

Thiopental

Thiopental-Na hat eine vielseitige Indikationsanwendung als intravenöses Kurz- und Basisnarkotikum. Lundy führte es schon frühzeitig in die Praxis ein. (30) Thiopental-Na ist das 5-Äthyl-5 (1-methylbuty) thiobarbituratsaure Natrium (Pentothal^R; Fa. Abbot) mit folgender Formel:

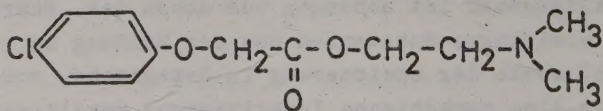


Die Wirkungsdauer ist abhängig vom Abbau des Pharmakons in unwirksame Substanzen und der Bindung an Proteine, sowie der Speicherung in Fettgewebe, wodurch ebenfalls eine narkotische Inaktivierung resultiert. Der Abbau von Thiobarbituraten vollzieht sich grundsätzlich auf zwei Wegen, nämlich durch Desulfurierung, d.h. Austausch der Thiogruppe durch Sauerstoff, wodurch im Falle des Thiopentals Pentobarbital entsteht, (49) und durch sogenannt Seitenkettenoxydation. (31), (38), (39) Taylor und Mitarbeitern (44) gelang es, durch Verfolgung des radioaktiv markierten Schwefelatoms bei einem mit Thiopental narkotisierten Affen, im Urin 12 radioaktive Verbindungen nachzuweisen. 1956 konnten Soehring und Dietz (43) Pentobarbital im menschlichen

Urin als Stoffwechselprodukt von Thiopental papierchromatographisch nachweisen. Aufschluss über die Seitenkettenoxydation brachten Brodie und Mitarbeiter (7). Sie fanden 1950 im Patientenurin die 5-äthyl-5-(1-methyl- γ -carboxypropyl)-Thiobarbitursäure als ersten Beweis einer Seitenkettenoxydation. 1957 entdeckten Dietz und Soehring noch zwei Abbauprodukte, eines davon mit Alkoholkonfiguration. Im gleichen Jahr gelangten Cooper und Brodie in ihren Arbeiten über die Oxydation von Thiopental durch die Lebermikrosomen zu dem Ergebnis, daß die Carboxysäure das überwiegende Seitenkettenoxydationsprodukt darstellt (18).

Helfergin

Bei der Suche nach geeigneten Pharmaka mit Wirkung auf den oxydativen Stoffwechsel der Nervenzellen, stieß man auf Centrophenoxin, den Abkömmling eines Pflanzenwuchsstoffes (Auxin). Es handelt sich dabei um den Dimethylaminoäthylester der p-Chlorphenoxyessigsäure mit einem Molekulargewicht von 257.



Als Hydrochlorid ist es ein weißes kristallines, in Wasser gut lösliches Pulver von leicht bitterem Geschmack.

Nach der pharmakologischen Erforschung durch Thuillier und Rumpf (47), (46) erfolgte die therapeutische

Einführung vor allem durch Coirault, Rouif, und Delay (17), (14), (15), (19), (16). Centrophenoxin war auch unter dem Namen H-ANP 235, und Lucidril bekannt geworden; zuletzt aber unter Helfergin^R (Fa. Helfenberg)

Indikationen sind Zustände cerebraler Insuffizienz als Folge oder Begleiterscheinung energetischer Unterbilanz der Hirnzellen wie Hypoxie und Glucosemangel. Helfergin stellt ein cortico-subcorticales Neuroanabolicum dar und ist praktisch atoxisch.

Untersuchungen von Brenner (6) zeigten, daß funktionelle Störungen bei Geschwülsten oder nach Verletzungen mit diesem Mittel günstig beeinflusst werden können, besonders die posttraumatischen und postoperativen Störungen des Bewußtseins.

Serumcholinesterase

Seit den Arbeiten von G.A. Alles und R.C. Hawes 1940, (2) B. Mendel 1943, (32), (33) D. Richter und P.G. Croft 1943 (40) lassen sich zwei Gruppen von Cholinesterasen unterscheiden:

1. die Acetylcholinesterasen oder auch echte Cholinesterasen, Erythrocytenesterasen.
2. die Serumcholinesterasen oder auch Pseudo-cholinesterasen, Plasmacholinesterasen, unspezifische Esterasen.

Die funktionelle Bedeutung der Acetylcholinesterase liegt in der Spaltung des Acetylcholins, welches dadurch seine depolarisierende Wirkung vermindert.

Das physiologische Substrat der Serumcholinesterase ist noch unbekannt. Jedoch weiß man, daß viele Cholinester

der aliphatischen und aromatischen Reihe und auch andere Ester niederer und höherer Fettsäuren gespalten werden. Als spezifische Substrate mit der höchsten Hydrolyserate gelten Butyrylcholin und Benzoylcholin. Die Serumcholinesterase wird in den Leberzellen gebildet und ins Blut sezerniert (25). Aus Versuchen von H. Haupt (26) geht hervor, daß die Serumcholinesterase ein Glykoproteid ist mit 9,3 Hexosen, 8,4 % Acetylhexosamin und 6 % Acetylneuraminsäure und ihren isoelektrischen Punkt bei pH 3,0 hat, sowie ein Molekulargewicht von 348 000 besitzt. Die Serumcholinesterase ist im Bereich der α_1 - und β - Globuline anzutreffen. Ahlemeyer und A. Doenicke (1) haben bei 551 getesteten Normalseren mit der spektrophotometrischen Methode nach Kalow eine mittlere Serumcholinesteraseaktivität von 99,60 ermittelt. Die physiologische Schwankungsbreite der Serumcholinesteraseaktivität ist beträchtlich. Unter den 551 getesteten Normalseren wurde eine größte Serumcholinesteraseaktivität von 160 und eine kleinste von 57 gefunden. Im übrigen ist bei Leberparenchymschäden wie Leberzirrhose, Lebermetastasen und toxischen Leberschädigungen die Serumcholinesteraseaktivität pathologisch deutlich erniedrigt und bei Hyperthyreosen, Nephrosen und Leberverfettung pathologisch in der Regel erhöht (20), (24).

Problemstellung

Durch den Einfluß der Narkotika auf den respiratorischen Stoffaustausch der Nervenzellen resultiert ein Zustand cerebraler Hypoxie. In dem Bestreben möglichen Läsionen durch Narkotika entgegenzuwirken liegt nahe, Helfergin unter diesem Aspekt zu betrachten. Nach Coirault und Mitarbeitern stellen

laut Brenner (6) fieberhafte, infektiös-entzündliche Veränderungen des Gehirns eine Gegenanzeige dar. Es sollen während der Helferginbehandlung keinerlei Barbiturate gegeben werden, weil sie der Wirkung einen hemmenden bis blockierenden Einfluß entgegenzusetzen scheinen (6). Um nun die Wirkung von Helfergin auf die Thiopentalnarkose zu prüfen, wurden Vergleichsversuche durchgeführt, in denen die Aktivität der Serumcholinesterase ermittelt und die Serumkonzentration von Thiopental bestimmt wurde.

Methodik

Nach Kalow und Lindsay (28) wird der Abbau des Substrates Benzoylcholin durch die Abnahme der Extinktion bei einer Wellenlänge von 240 m μ gemessen. Benzoylcholin zeigt bei 240 m μ eine starke Absorption, während die Spaltprodukte Cholin und Benzoessäure bei dieser Wellenlänge nur eine geringe Absorption aufweisen. Zweifellos wird die Methode nach Kalow als eine der genauesten Bestimmungsmethoden der Serumcholinesteraseaktivität angesehen.

Reagenzien:

1. Phosphatpuffer pH 7,4
2. Benzoylcholinchlorid 2×10^{-4}
in Phosphatpuffer pH 7,4

Methode:

Serumverdünnung 1:100 = Enzym-
verdünnung

Leerwert:

2 ml (1)

Hauptwert:

1 ml (2)

1 ml (1)

2 ml Serumverdünnung schnell in beide Reagenzgläser

pipettieren. Danach sofort im Beckman-DU-Spektral-photometer bei Wellenlänge $240\text{ m}\mu$ (UV) in einer Quarzküvette mit 10 mm Lichtweg messen, d.h. bei Zeitmessung mit einer Stoppuhr die Extinktionsdifferenz zwischen erster und vierter Minute ermitteln. Die Temperatur hat dabei 26° Celsius zu betragen (Wasserbad).

Die angegebenen Ergebnisse sind Mittelwerte aus mindestens zwei Einzelmessungen.

Nachweis von Thiopental nach Goldbaum und Frey

Die Methode der Konzentrationsmessung des unveränderten Thiobarbiturats wurde so, wie sie Goldbaum (22) angab und H. Frey (21) praktisch anwandte, durchgeführt.

Reagenzien:

1. $1,5\text{ M NaH}_2\text{PO}_4$ - Lösung
2. Chloroform

Methode:

1 ml Serum wurde mit 1 ml einer $1,5\text{ M NaH}_2\text{PO}_4$ Lösung, Mit einem pH-Wert von 4,0 versetzt und im Scheidetrichter manuell fünf Minuten mit 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Durch Filtration wurde die Chloroform-Phase geklärt und in einem zweiten Scheidetrichter fünf Minuten manuell mit 4 ml $0,45\text{ n NaOH}$ extrahiert. Die wäßrige Phase wurde durch kurzes Zentrifugieren von Chloroform getrennt und der photometrischen Bestimmung in einer Quarzküvette mit 10 mm Lichtweg dem Beckman-DU-Spektralphotometer zugeführt. Als Maß für die Menge von Thiobarbiturat wurde die Extinktionsdifferenz zwischen $305\text{ m}\mu$ und $325\text{ m}\mu$ benutzt. Hier stört etwa vorhandenes Barbiturat als Desul-

furierungsprodukt des Thiobarbiturats nicht (27).

Es wurde gegen den unmittelbar vor der Injektion des Thiobarbiturats abgenommenen Leerwert gemessen. Aus einer Mittelwertskurve konnte auf Grund der errechneten Extinktionsdifferenz dann die Thiopentalkonzentration des Serums in $\mu\text{g/ml}$ entnommen werden.

Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden an acht gesunden Medizinstudenten, mit einem Durchschnittsalter von 24,5 Jahren, durchgeführt. Sie stellten sich dem Versuch freiwillig zur Verfügung, waren bei Versuchsbeginn nüchtern und hatten zwischen fünf und acht Stunden geschlafen. Die Versuche begannen jeweils um 7.30 Uhr. In die linken und rechten Cubitalvenen der Versuchspersonen wurden Braunülen eingeführt. Rechts wurde Blut (jeweils 10 ml) entnommen, links Thiopental und Helfergin injiziert. Als Prämedikation wurden fünf Minuten vor Narkosebeginn, aber nach der Blutentnahme zur Bestimmung der Ausgangswerte, 0,5 mg Atropin injiziert. Die Blutentnahmen wurden vor der Narkose und in der 3., 6., 10., 20., 30., 45., 60. und 120. Minute nach Injektionsbeginn vorgenommen. Da die Versuchsperson 7 die doppelte Thiopentaldosis erhielt, wurde bei ihr auch Blut in der 80. und 100. Minute nach Injektionsbeginn entnommen. Bei der Blutentnahme wurde der Spritzenstempel nicht schnell geführt, (Dauer jeweils mindestens eine halbe Minute) um das Eintreten einer Hämolyse durch ladierte Erythrozyten zu vermeiden, da bei hämolysiertem Blut die Messwerte durch freigesetzte Erythrozytenesterase (Acetylcholinesterase) verfälscht würden.

Nach der letzten Blutentnahme wurden die jeweiligen Proben sofort zentrifugiert und das Serum für die Messungen abpipettiert. Alle Messungen wurden am Tag der Blutentnahme durchgeführt und die Reagenzien bei Zimmertemperatur gehalten.

Vor und nach der Narkose wurden alle Versuchspersonen von einem weiteren Doktoranden neurologisch untersucht und nach ihrem subjektiven Befinden befragt. Außerdem wurden bis zur 60. Minute nach Injektionsbeginn EKG, EEG, Atmung, sowie Lid- und Bulbusbewegungen durch einen automatischen Schreiber registriert. Die Pulsfrequenz wurde ebenfalls mitgeschrieben. Der Blutdruck wurde vor und während der Narkose regelmäßig gemessen.

Jede Versuchsperson mußte sich zwei Thiopentalnarkosen, einer mit zugleich stattfindender Helfergininjektion, unterziehen. Zwischen beiden Versuchen war ein Abstand von mindestens drei Wochen.

Dosierung:

Atrooin: 0,5 mg (5 Minuten vor Narkoseinjektion)

Thiopental: 210mg/qm Körperfläche
(bei 7 Versuchspersonen)

Helfergin: 500mg (gelöst in 10 ml Blasdone)

Die Körperoberfläche läßt sich nach einer Formel von Du Bois aus Körpergröße und Körpergewicht errechnen. Die Werte wurden mittels eines Nomogramms nach Du Bois abgeleitet. Pro qm Oberfläche wurden dann 210 mg Pentothal injiziert. Bei der Versuchsperson 7 die doppelte Dosis, also 420 mg pro qm

Körperoberfläche. Die Injektionszeit betrug stets 30 Sekunden. Helfergin wurde sofort nach Abschluß der Thiopentalinjektion gleichfalls intravenös gegeben.

Ergebnisse

1. Serumcholinesteraseaktivitätsmessungen nach Kalow

a) bei Thiopentalnarkose

Vp. = Versuchsperson, Lw. = Leerwert, Mw. = Mittelwert

Vp.	Lw.	3	6	10	20	30	45	60	120 min.
1	88	88	87	80	78	80	85	85	86
2	110	108	101	101	91	98	105	107	108
3	88	88	76	80	85	86	83	88	88
4	102	97	95	95	95	93	94	95	102
5	103	100	98	94	91	90	92	100	103
6	88	87	87	85	84	85	84	83	88
8	66	43	49	49	49	50	53	58	60

Mw. 92,1 87,3 84,7 83,4 81,9 83,1 85,8 88,7 90,7

b) bei Thiopentalnarkose mit Helfergin- injektion

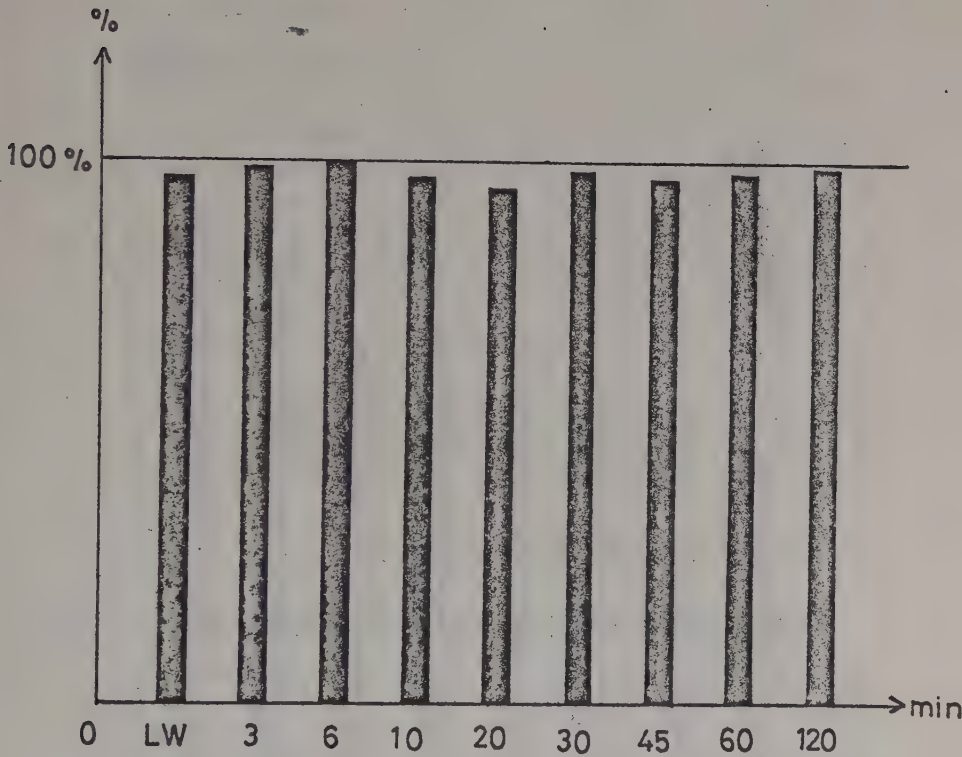
Vp.	Lw.	3	6	10	20	30	45	60	120 min.
1	87	75	70	69	60	70	79	81	84
2	114	117	113	105	106	112	117	119	120
3	88	88	88	87	73	74	79	86	88
4	93	93	93	93	90	93	93	91	93
5	103	97	94	81	83	90	89	90	103
6	83	84	81	80	78	82	81	84	84
8	60	53	54	54	52	53	56	58	61

Mw. 89,7 86,7 84,7 81,3 78,1 82,0 83,6 87,0 90,4

Mittelwerte der Serumcholinesteraseaktivität bei Thiopentalnarkose mit Helfergininjektion in % der Mittelwerte der Aktivität bei Thiopentalnarkose

min.	Lw.	3	6	10	20	30	45	60	120
%	97,4	99,3	100	97,4	95,4	98,7	97,4	98,1	99,7

graphische Darstellung



Die Mittelwerte der Serumcholinesteraseaktivität bei reiner Thiopentalnarkose wurden als 100 % angenommen. Die graphische Darstellung zeigt die prozentuale Abweichung der Aktivität durch Helfergineinfluß.

2. Nachweis von Thiopental nach Goldbaum und Frey

a) bei Thiopentalnarkose (in μ g/ml)

Vp.	3	6	10	20	30	45	60	120	min
1	8,4	6,8	8,3	6,2	1,0	3,7	2,5	1,8	
2	9,0	8,6	6,8	6,8	6,2	5,6	5,8	4,6	
3	8,9	9,0	9,2	8,0	7,8	5,5	6,2	4,7	
4	8,1	8,1	8,1	8,0	6,6	6,5	4,5	3,3	
5	15,4	12,4	11,8	9,9	8,1	6,3	5,2	4,4	
6	7,4	7,1	5,9	3,9	4,3	4,2	3,7	3,0	
8	8,0	8,7	8,0	4,7	4,3	3,9	3,7	3,2	

Mw. 9,3 8,7 8,3 6,8 5,5 5,1 4,5 3,7

b) bei Thiopentalnarkose mit Helfergininjektion

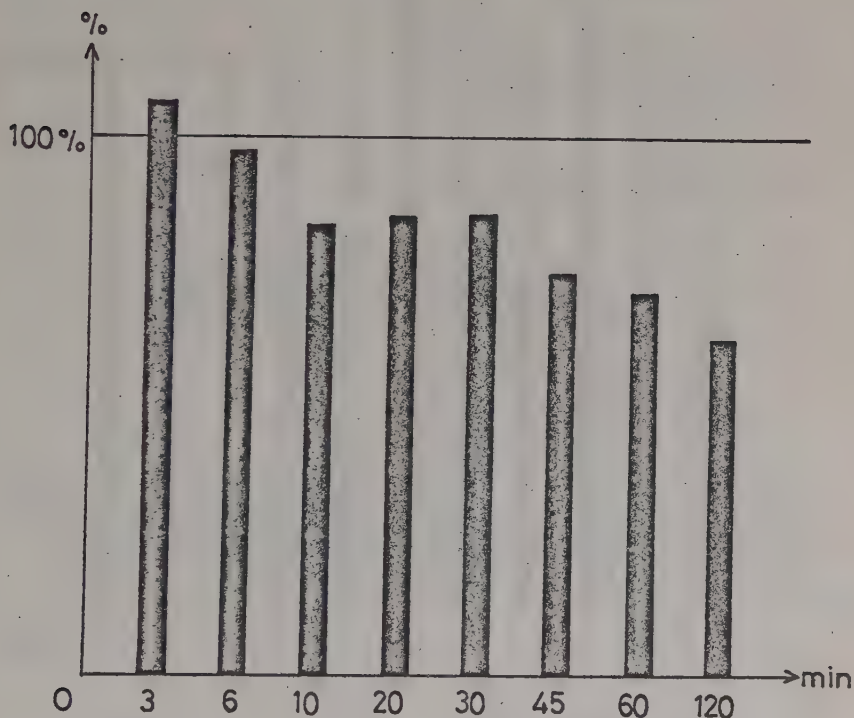
Vp.	3	6	10	20	30	45	60	120	min
1	9,2	7,8	6,2	4,4	3,8	2,5	1,2	0,6	
2	8,8	8,5	6,8	4,7	4,6	4,0	3,4	3,3	
3	11,2	8,2	7,3	6,6	6,1	5,2	5,0	3,7	
4	9,6	8,1	6,2	4,7	3,8	2,7	2,6	2,2	
5	11,0	10,8	8,8	8,0	6,2	5,5	4,2	3,0	
6	10,2	6,8	6,2	6,1	5,1	4,1	3,6	2,5	
8	9,4	9,3	6,8	6,2	3,6	2,5	2,2	1,2	

Mw. 9,9 8,5 6,9 5,8 4,7 3,8 3,2 2,3

Mittelwerte der Thiopentalkonzentration bei Thiopental-Narkose mit Helfergininjektion in % der Mittelwerte der Konzentration bei Thiopental-Narkose.

min	3	6	10	20	30	45	60	120
%	106,5	97,7	83,2	85,3	85,5	74,5	71,1	62,2

graphische Darstellung



Die Thiopentalkonzentrationsmittelwerte bei reiner Thiopental-narkose wurden als 100 % angenommen. Die graphische Darstellung zeigt die prozentuale Abweichung der Thiopentalkonzentration durch Helfergineinfluß.

3. Ergebnisse beim Versuch mit doppelter Thiopentalgabe (Versuchsperson 7)

a) Serumcholinesteraseaktivität nach Kalow bei Thiopentalnarkose

Vp. 7	Lw.	3	6	10	20	30	45	60 min.
	140	138	138	129	120	114	119	125
	80	100	120	min.				
	130	138	140					

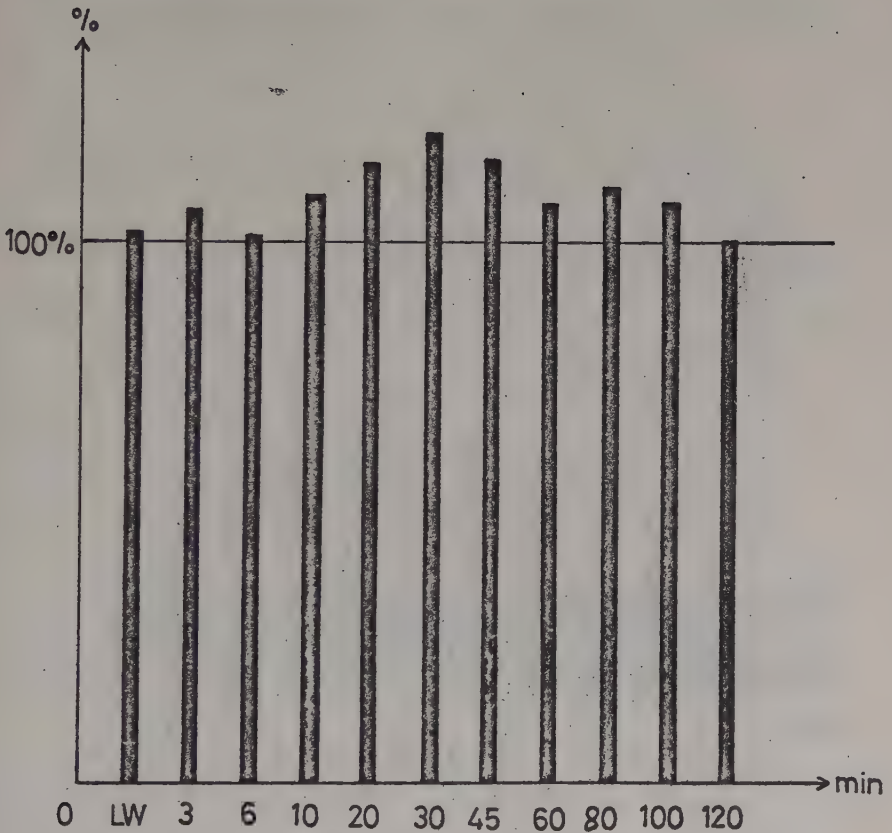
bei Thiopentalnarkose mit Helfergininjektion

Vp. 7	Lw.	3	6	10	20	30	45	60 min.
	142	146	139	140	137	138	137	134
	80	100	120	min.				
	143	(148)	141	(148) = hämolytisch				

Werte (Versuchsperson 7) der Serumcholinesteraseaktivität bei Thiopentalnarkose mit Helfergininjektion in % der Werte der Aktivität bei Thiopentalnarkose.

min.	Lw.	3	6	10	20	30	min.
%	101,4	105,8	100,7	108,5	114,2	121,0	
	45	60	80	100	120	min.	
	115,1	107,2	110,0	(107,2)	100,7		

graphische Darstellung



Bei Versuchsperson 7 wurden die Werte der Serumcholinesteraseaktivität bei reiner Thiopentalnarkose als 100 % angenommen. Die graphische Darstellung zeigt die prozentuale Abweichung der Aktivität durch Helfergineinfluß.

b) Nachweis von Thiopental nach Goldbaum und Frey
 (in $\mu\text{g/ml}$) bei Thiopentalnarkose

Vp.	7	3	6	10	20	30	45	60 min.
		22,2	16,4	14,0	13,0	11,7	10,8	10,4
		80	100	120	min.			
		11,1	10,4	9,1				

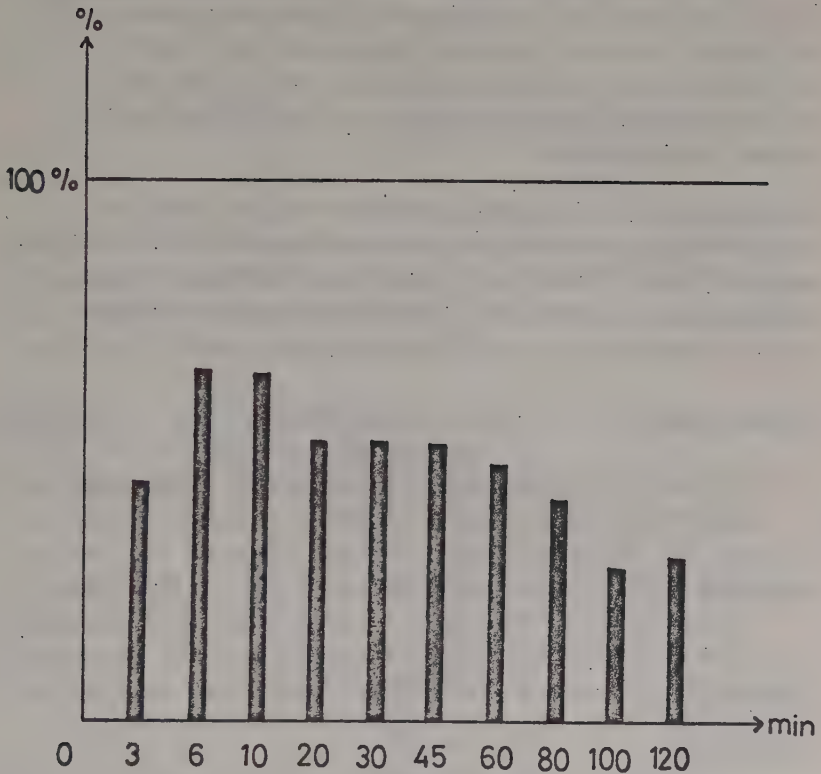
bei Thiopentalnarkose mit Helfergininjektion

Vp.	7	3	6	10	20	30	45	60 min.
		9,8	10,8	9,0	6,8	6,1	5,6	5,0
		80	100	120	min.			
		14,6	3,0	2,8				

Werte (Versuchsperson 7) der Thiopentalkonzentration
bei Thiopentalnarkose mit Helfergininjektion in % der
Werte der Konzentration bei Thiopentalnarkose.

min.	3	6	10	20	30	45
%	44,1	65,8	64,3	52,3	52,1	51,8
	60	80	100	120		
	48,1	41,4	28,8	30,8		

graphische Darstellung



Bei Versuchsperson 7 wurden die Thiopentalkonzentrationswerte bei reiner Thiopentalnarkose als 100 % angenommen. Die graphische Darstellung zeigt die prozentuale Abweichung der Thiopentalkonzentration durch Helfereinfluß.

Spektralphotometrische Messungen zur Feststellung
ob Helfergin die Serumcholinesteraseaktivität hemmt.

Um zu ermitteln, ob die Serumcholinesterase durch Helfergin in ihrer Aktivität vermindert wird und sie somit Benzoylcholin nicht mehr, oder nicht mehr in gleicher Menge abbauen kann, wurden weitere Messungen durchgeführt.

Helfergin mit dem Molekulargewicht von 257 wurde mit Aqua bidest. verdünnt, sodaß es in Konzentrationen von 10^{-3} , 10^{-4} und 10^{-5} mol/l zur Verfügung stand. Die Messungen wurden mit einem Patientenserum durchgeführt, welches eine Aktivität von 100 besaß.

Reagenzien:

1. Phosphatpuffer pH 7,4
2. Benzoylcholinchlorid 2×10^{-4}
3. Helfergin (in oben angegebenen Verdünnungen)

Methode:

Serumverdünnung 1:100 = Enzymverdünnung

Leerwert:

2 ml (1)

Hauptwert:

1 ml (2)

1 ml (3)

Danach pipettiert man schnell 2 ml Serumverdünnung zum Leerwert und Hauptwert und im Anschluß stellt man sofort im Beckman DU-Spektralphotometer bei Wellenlänge 240 m μ die Extinktionsdifferenz zwischen erster und vierter Minute fest, verfährt also wie bei der Serumcholinesteraseaktivitätsmessung nach Kalow.

Ergebnisse:HelferginverdünnungenSChE-Aktivität n. Kalow

10 ⁻³ mol	100
10 ⁻⁴ mol	99
10 ⁻⁵ mol	100

Die Serumcholinesteraseaktivität beträgt ohne Helferginzusatz nach mehrmaligen Messungen 100. Bei den Messungen mit Helferginzusatz im Hauptwert wurden aus jeweils drei Messungen Mittelwerte gebildet.

Ergebnisse von Pulsmessungen während der Narkosen

Der Puls wurde automatisch mitgeschrieben und bei allen Versuchspersonen in jeder Minute tabellarisch festgehalten. Die folgende Tabelle zeigt die daraus gebildeten Pulsmittelwerte für die Thiopentalnarkosen ohne Helfergininjektion. Ausgenommen ist dabei der Versuch mit doppelter Thiopentalkonzentration. Die Mittelwerte wurden also aus sieben Versuchen gebildet.

min.	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	1
Puls	66	63,5	61,5	60,3	58,6	65,3	76,6
min.	2	3	4	5	6	7	8
Puls	84	80,6	72,6	70,9	69	67	66,3
min.	9	10	11	12	13	14	15
Puls	65	64,9	66	64,3	63,3	63,9	63,3

min.	16	17	18	19	20	21	22
Puls	63,3	67,2	63	62,6	61,3	62,6	63
min.	23	24	25	26	27	28	29
Puls	63	63,2	64,3	63	62,6	60,5	61,5
min.	30	31	32	33	34	35	36
Puls	62	65,3	63,9	63,3	62	61,6	62,6
min.	37	38	39	40	41	42	43
Puls	62,6	61,9	63,3	62	65	64,6	65,8
min.	44	45	46	47	48	49	50
Puls	63,9	61,3	65	63,6	64,3	62,6	63
min.	51	52	53	54	55	56	57
Puls	63,9	62	64,6	63	62	62,6	63
min.	58	59	60				
Puls	61,3	64,3	60,9				

Die folgende Tabelle zeigt die Pulsmittelwerte der jeweiligen Minuten während der Thiopentalnarkosen mit Helfergininjektion, wobei der Versuch mit doppelter Thiopentalkonzentration ausgenommen wurde.

min.	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0
Puls	61,7	63	59	60	62	63,3
min.	1	2	3	4	5	6
Puls	78,6	86	79,3	74,9	73,3	71,6
min.	7	8	9	10	11	12
Puls	71,3	67,3	67	66,3	65,6	66
min.	13	14	15	16	17	18
Puls	65,6	66	63,9	65	65	63,9

min.	19	20	21	22	23	24
Puls	63,9	63,9	63	63,6	63,9	62,6
min.	25	26	27	28	29	30
Puls	63,9	64,3	64,3	62,6	63,3	62
min.	31	32	33	34	35	36
Puls	63	63	63	63,9	63,3	61,3
min.	37	38	39	40	41	42
Puls	62,6	62	63	61,3	61	63
min.	43	44	45	46	47	48
Puls	63,3	61,3	61,6	65	64,9	62
min.	49	50	51	52	53	54
Puls	62,6	63,1	62	60,9	63	59,6
min.	55	56	57	58	59	60
Puls	62	61,3	61	60	61,3	59

Ergebnisse von Blutdruckmessungen während der Narkosen

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte für den jeweiligen Blutdruck aus allen Versuchen, ohne denjenigen mit doppelter Thiopentalkonzentration, für die Narkoseversuche ohne Helfergin aufgeführt. Der Blutdruck wurde jeweils zu den in den folgenden Tabellen angegebenen Zeiten gemessen.

min.	- 5	- 2	2	3
RR	120,76,4	118,6/75,7	114,3/74,3	115,7/73,6

min.	5	7	9	20
RR	112,8/74,3	111,4/71,4	110,72,1	110,7/76,4

min.	30	45	60
RR	111,4/77,1	111,4/76,4	112,8/77,1

Die folgende Tabelle enthält die Blutdruckmittelwerte der Narkoseversuche mit Helfergininjektion, wobei der Versuch mit doppelter Thiopentalkonzentration ausgenommen ist.

min.	- 5	- 2	2	3
RR	118,6/77,1	119,3/76,4	115/72,8	112,1/73,6
min.	5	7	9	20
RR	112,8/73,6	110,7/73,6	110,7/73,6	111,4/74,3
min.	30	45	60	
RR	112,1/77,8	112,1/75,7	111,4/75	

Begründung für die Verwendung des Wilcoxon - Testes

Um die Messungsergebnisse der Serumcholinesteraseaktivität in der Diskussion beurteilen zu können, reicht die in den oben angegebenen Wertetabellen und graphischen Darstellungen aufgeführte Prozentbeziehung der Narkosewerte mit Helfergin auf diejenigen der Thiopentalnarkose (= 100 %) nicht aus, da die

Leerwerte bereits streuen und kein parametrisches Vergleichsverfahren zulassen. Auf diese Weise besteht keine Möglichkeit, bei einer Versuchsperson die Messergebnisse der Thiopentalnarkose in Relation zu denjenigen der Narkose mit Helfergininjektion zu setzen. Die bei statistischen Erfassungen üblichen Verfahren zur Ermittlung der Streuung versagen. Da es mathematisch schwierig ist, die Normalverteilung der Zufallsvariablen für kleine Stichproben nachzuweisen, wird das parameterfreie Verfahren des Wilcoxon-Testes angewandt (12).

Erklärung des Wilcoxon - Testes

Das Verfahren beruht auf einer Rangfolgeuntersuchung der Differenzen. Diese werden nach ihren Absolutbeträgen in eine Rangfolge geordnet. Die Ränge für positive bzw. negative Differenzen werden gesondert zusammengefaßt und summiert. Diese Summen ermöglichen dann auf Grund der Tabelle für die kritischen Werte von angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten und Stichprobenumfängen auch die Errechnung der Signifikanz. Der Wilcoxon-Test zählt mit einer Effizienz von etwa 95 % zu den schärfsten parameterfreien Verfahren. Aussagen, denen eine statistische Sicherheit von 95 % zugrunde liegt, nennt man signifikant (13).

Ergebnisse aus der Anwendung des Wilcoxon - Testes

Wie bereits dargelegt und aus dem Anhang ersichtlich, wurden die Messwerte der Serumcholinesteraseaktivität und der Thiopentalkonzentration nach dem Wilcoxon-Test auf Signifikanz geprüft.

Ergebnisse für die Serumcholinesteraseaktivität nach Kalow

Vr = Versuchsperson = Irrtumswahrscheinlichkeit
 Thiopentalnarkose mit
 Helfergin

Vp 1 : = 0,01 signifikant erniedrigt

Vp 2 : = 0,01 signifikant erhöht

Vp 3 : außerhalb Signifikanzber., spricht f. Erniedrig.

Vp 4 : = 0,02 signifikant erniedrigt

Vp 5 : nicht bestimmbar spricht f. Erniedrig.

Vp 6 : = 0,01 signifikant erniedrigt

Vp 7 : = 0,01 signifikant erhöht

Vp 8 : = 0,02 signifikant erhöht

Mw = 0,02 signifikant erniedrigt

Ergebnisse für die Thiopentalkonzentration nach Goldbaum
 und Frey

Vp = Thiopentalnarkose mit
 Helfergininjektion

Vp 1 : außerhalb Signifikanzber., spricht f. Erniedrig.

Vp 2 : = 0,02 signifikant erniedrigt

Vp 3 : außerhalb Signifikanzber., spricht f. Erniedrig.

Vp 4 : = 0,05 (signifikant)erniedrigt
 Grenzwert

Vp 5 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 6 :	außerhalb Signifikanzber., spricht f. Erhöhung	
Vp 7 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 8 :	außerhalb Signifikanzber., spricht f. Erniedrig.	
Mw	= 0,02	signifikant erniedrigt

Der Wilcoxon-Test angewandt zur Signifikanzbestimmung der Einzelversuche in Bezug auf den jeweiligen Leerwert bei der Seruncholinesteraseaktivitätsmessung nach Kalow bei Thiopentalgabe.

Vp 1 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 2 :	= 0,005	signifikant erniedrigt
Vp 3 :	nicht bestimmbar	erniedrigt
Vp 4 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 5 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 6 :	nicht bestimmbar	erniedrigt
Vp 7 :	= 0,005	signifikant erniedrigt
Vp 8 :	= 0,005	signifikant erniedrigt
Mw Th	= 0,005	signifikant erniedrigt

bei Thiopental - und Helfergingabe

Vp 1 :	= 0,005	signifikant erniedrigt
Vp 2 :	lässt keine Aussage zu	($T = T'$)
Vp 3 :	nicht bestimmbar	erniedrigt
Vp 4 :	nicht bestimmbar	erniedrigt
Vp 5 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 6 :	außerhalb Signifikanzber.	erniedrigt
Vp 7 :	außerhalb Signifikanzber.	erniedrigt
Vp 8 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
M Th → H	= 0,01	signifikant erniedrigt

Der Wilcoxon-Test angewandt zur Signifikanzbestimmung der Einzelversuche in Bezug auf den jeweiligen 5-Minuten-Wert der Konzentration von Thiopental nach Goldbau und Frey bei Thiopentalnarkose.

Vp 1 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 2 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 3 :	nicht bestimmbar	erniedrigt
Vp 4 :	nicht bestimmbar	erniedrigt

Vp 5 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 6 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 7 :	= 0,005	signifikant erniedrigt
Vp 8 :	nicht bestimmbar	erniedrigt
Mw Th + H	= 0,01	signifikant erniedrigt

bei Thiopental-Narkose und Helfergininjektion

Vp 1 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 2 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 3 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 4 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 5 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 6 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Vp 7 :	= 0,005	signifikant erniedrigt
Vp 8 :	= 0,01	signifikant erniedrigt
Mw Th + H	= 0,01	signifikant erniedrigt

Diskussion

Bei den Mittelwerten (ohne Vp 7) der Serumcholinesteraskeaktivitätsmessung nach Kalow zeigt sich, daß die Werte der Seren mit Helfergininjektion niedriger liegen als diejenigen bei reiner Thiopentalnarkose. (Abb. 1 im Anhang; für Vp 7 Abb. 3). Nur der Wert von 6 Minuten nach Injektionsbeginn ist in beiden Fällen gleich. (%-Werte Seite 10; graphische Darstellung Seite 11; für Vp 7 Seite 14 und 15).

Bei den Einzelversuchen zeigt sich kein eindeutiges Ergebnis. Die Versuchspersonen 1, 4 und 6 zeigen signifikant erniedrigte Werte, während die Versuchspersonen 2, 7 und 8 signifikant erhöhte Werte zeigen, (Seite 24). Bei den Versuchspersonen 3 und 5 sprechen die Werte zwar für eine Erniedrigung, diese ist aber nicht signifikant. Die Mittelwertskurve ist signifikant erniedrigt.

Die Mittelwerte (ohne Vp 7) der Thiopentalkonzentrationsmessungen des Serums nach Goldbaum und Frey in μ g/ml zeigen, daß die Konzentration bei der Injektion von Helfergin niedriger ist als bei reiner Thiopentalinjektion, (Abb. 2; für Vp 7 Abb. 4). Nur der Messwert von 3 Minuten nach Injektionsbeginn zeigt das Gegenteil. (%-Werte und graphische Darstellung Seite 13; für Vp 7 Seite 16 und 17).

Bei den Einzelversuchen ist die Thiopentalkonzentration unter Helferginwirkung bei den Versuchspersonen 2, 5 und 7 signifikant erniedrigt. Bei den Versuchspersonen 1, 3, 4 und 8 sprechen die Werte für eine Erniedrigung, ohne daß diese signifikant wäre. Nur bei Versuchsperson 6 sprechen die Werte für eine nicht signifikante Erhöhung, (Seite 27). Die Mittelwertskurve ist signifikant erniedrigt.

Ferner wurde unter Signifikanzprüfung festgestellt, daß die Werte der Serumcholinesteraseaktivität nach Kalow bei Thiopentalgabe sowie bei Thiopental - und Helfergininjektion in Bezug auf den jeweiligen Leerwert erniedrigt sind. Somit findet sich bei allen Einzelversuch~~en~~ ein Abfall der Kurven. Unter Prüfung auf Signifikanz, zeigt sich, daß die Thiopentalkonzentration in Bezug auf den jeweiligen 3-Minuten - Wert erniedrigt ist. Auch hier zeigt sich bei allen Einzelversuchen ein Abfall der Kurven.

Der methodische Messfehler ist bei der Methode nach Kalow laut Schmidinger und Doenicke $\pm 3,15\%$ (41). Die sich einander widersprechenden Ergebnisse der Serumcholinesteraseaktivität bei den Versuchen mit Helfergininjektion lassen sich allein durch methodische Messfehler nicht erklären. Signifikant ist die Thiopentalkonzentration im Serum bei Helfergininjektion erniedrigt.

Als Begründung bietet sich die Möglichkeit einer direkten oder indirekten Einflußnahme von Helfergin auf die Serumcholinesterase an. Diese könnte durch Helfergin gehemmt werden. Dadurch wäre die Serumcholinesterase nicht mehr in der Lage Benzoylcholin abzubauen, oder könnte doch wenigstens nicht mehr die gleiche Menge pro Zeiteinheit spalten, wie bei Wegfall von Helferginwirkung.

Diese Möglichkeit wurde für die entsprechenden Verdünnungen von 10^{-3} , 10^{-4} , und 10^{-5} mol Helfergin

ausgeschlossen. Die Serumcholinesteraseaktivität des Patientenserums nach Kalow betrug nach Mittelwertbildung ohne Helferginzusatz 100 und mit den angegebenen Verdünnungen nach Mittelwertbildung ebenfalls 100, nur bei Verdünnung von 10^{-4} mol 99. Dies spricht eindeutig dafür, daß keine Hemmung der Serumcholinesterase durch Helfergin gegenüber dem Substrat Benzoylcholinchlorid auftritt.

Es muß also die Tatsache, daß die Thiopentalkonzentration im Serum bei Helfergininjektion niedriger liegt als bei reiner Thiopentalnarkose einen anderen Grund haben, als den einer direkten Hemmung durch Helfergin. Das gleiche gilt für die wahrscheinliche Aktivitätsminderung der Serumcholinesterase bei Thiopentalnarkose und gleichzeitiger Helfergininjektion.

Wie aus den Kurven ersichtlich fällt die Serumkonzentration von Thiopental am Anfang sehr rasch ab, sodaß sie sich nach 30 Minuten schon rund um die Hälfte vermindert hat. Bevor Brodie und Mitarbeiter (7), (8), (9), (10) feststellten, daß Thiobarbiturate beim Menschen und auch beim Hund sehr langsam entgiftet werden, nahm man fälschlicherweise an, daß der schnelle Abfall der Konzentration durch einen schnellen Abbau des Thiopentals begründet sei (Ultrakurzwirkung). Thiopental ist sechsmal höher lipoid - als wasserlöslich. Daher nahm man an, daß Thiopental schnell im Fett gespeichert würde. Price, Block und Ebigt (36), (37), (5) zeigten, daß die Narkosephase eines Thiobarbiturates in keine enge Relation zu dessen Aufnahme in das Körperfett zu setzen ist. Der schnelle Konzentrationsabfall im Serum kann nicht mit der geringen Durchblutung von Fettgeweben korrelieren.

Vielmehr ist dieser schnelle Abfall des Thiopentals mit einer Verteilung in besser durchblutete Gewebe zu begründen. (35), (23) Snideman (42) fand erst 1 1/2 bis 2 1/2 Stunden nach einer Thiopentalnarkose im Fett von Patienten ein Maximum an Thiopentalgehalt.

In den ersten zwei Stunden nach Narkosebeginn ist die Serumkonzentration von Thiopental hauptsächlich von der Verteilung in stark durchblutete Gewebe abhängig. Nur zu späterer Zeit kommt der Verteilung in Fettgewebe Bedeutung zu. Der Abbau und die Ausscheidung können in diesem Zeitraum noch nicht von Bedeutung sein. Die Anwendung von Thiopental speziell als Kurznarkotikum ist begründet durch diesen Verteilungsmodus. Sehr schnell sind wegen der starken Hirndurchblutung hohe Thiopentalkonzentrationen im Gehirn erreicht, die sich aber rasch wieder vermindern, da das Narkotikum in andere Gewebe durch den Blutstrom verteilt wird, wobei der Verteilungskoeffizient, d. h. das Verhältnis von Fettlöslichkeit und Löslichkeit im Serum eine entscheidende Rolle spielt. Taylor (45) fand 70 bis 75 % des gesamten Thiopentalgehalts im Plasma von Kaninchen, unabhängig von der Konzentration, gebunden.

Die Proteinbindung ist also ebenfalls von großer Bedeutung. Pharmakologisch wird aber nur das freie, nicht das an Protein, vorwiegend Albumin, gebundene Thiobarbiturat wirksam. Durch die angewandte Bestimmungsmethode wird sowohl der gebundene wie auch der freie Teil des Thiobarbiturates im Serum bestimmt. Über die pharmakologisch wirksame Serumkonzentration ist demnach nichts ausgesagt.

Als weitere Möglichkeit für die niedrigere Thiopentalkonzentration bei Helfergininjektion könnte man annehmen, daß durch Helfergin der Puls und Blutdruck dahingehend beeinflußt würde, daß sich über vermehrte Durchblutung der Gewebe eine schnellere Verteilung ergeben würde und dadurch eine niedrigere Konzentration im Serum resultieren würde. Es müßte dann entweder der Puls, oder der Blutdruck bei Helfergingabe erhöht sein. Den gleichen Effekt würde auch eine entsprechende gemeinsame Erhöhung sowohl des Blutdrucks, als auch des Pulses hervorrufen können. Nach intravenöser Gabe von Helfergin ergibt sich nach anfänglicher Hypotension ein allmähliches Ansteigen des Blutdruckes, dessen Intensität von der angewendeten Dosis abhängt. Weiterhin ist ein inotroper Effekt zu verzeichnen (48). Ferner steigt nach langsamer intravenöser Gabe die Atemfrequenz leicht an, anfangs sinkt die Amplitude, nach schneller intravenöser Injektion kommt es aber zu Apnoe. Diese Angaben beziehen sich allerdings auf eine Helfergininjektion ohne gleichzeitige Thiopentalgabe.

Abbildung fünf zeigt die Mittelwertskurve der Blutdruckwerte aus den Versuchen mit Thiopental - und Helfergininjektion und reiner Thiopentalgabe (ohne Vp 7). Hier läßt sich kein entscheidender Amplitudenunterschied von systolischem und diastolischem Blutdruck finden. Dies zeigt auch die genaue Wertetabelle. Abbildung sechs zeigt den Blutdruckverlauf der Versuchsperson 7 mit doppelter Thiopentalkonzentration. Es wurde keine Mittelwertbildung vorgenommen, da es sich um direkte Messergebnisse handelt.

Deswegen unterliegen die Einzelergebnisse großen Schwankungen, doch ergibt sich auch hieraus im Vergleich sowohl bei den systolischen, als auch bei den diastolischen Werten kein sehr großer Unterschied. Die Amplitude bleibt im Resultat dieselbe, da sich Schwankungen gegenseitig aufheben.

Der Blutdruck kann also nicht verantwortlich sein für die gesenkte Thiopentalkonzentration im Serum bei gleichzeitiger Helfergingabe.

Abbildung sieben zeigt die schon vorher in der Tabelle festgehaltenen Pulsmittelwerte im Vergleich (ohne Vp. 7). Es zeigt sich, sowohl bei Thiopental - und gleichzeitiger Helfergininjektion, als auch bei reiner Thiopentalgabe ein sehr ähnlicher Kurvenverlauf. Abbildung acht stellt die Pulswerte beider Versuche mit doppelter Thiopentalinjektion dar (Vp. 7). Auch hier zeigt sich, daß der Puls bei Thiopentalnarkose durch Helfergingabe nicht beeinflußt wird. Also kann er auch nicht, ebenso wie der Blutdruck, die niedrigere Serumkonzentration von Thiopental bei Helfergingabe bewirken. Ausgeschlossen ist damit auch eine Einflußnahme auf die Serumcholinesteraseaktivität.

Wie aber kann Helfergin auf die Thiopentalnarkose wirken wenn nicht über Puls und Blutdruck und damit über die Blutverteilung?

Bernardini berichtete 1963 (4) von 11 massiven Barbituratvergiftungen. Zur Therapie wurden alle

vier Stunden 500 mg Helfergin intravenös verabreicht. Bei 9 dieser Patienten kam es zu einer unerwartet raschen Rückkehr aus dem Koma. 1960 berichtete Coirault über einen Erfolg bei einer schweren Vergiftung nach der Einnahme von 10 g Phenobarbital. 1½ Stunden nach der Einnahme wurde Helfergin gegeben, nachdem zuvor Gaben von Bemegrid und Bicarbonat nicht geholfen hatten. (48) Nach Verabreichung von Helfergin kam es zum Erwachen.

Bei Barbituratvergiftung ist Helfergin auf Grund des antagonistischen Effektes bereits in die Therapie eingeführt. Dieser antagonistische Effekt ist, wie die Ergebnisse zeigen, auch bei Thiopental vorhanden.

Helfergin unterliegt relativ leicht hydrolytischer Spaltung, wobei Essigsäure und Acetylcholin frei wird. In vivo könnten noch andere Derivate des intermediären Stoffwechsels entstehen und für den Organismus verfügbar werden: Phenylelessigsäure, Phenoxyessigsäure und Homogentisinsäure. Die Bildung von Cholin und Acetyl - CoA ist denkbar (29).

Helfergin verstärkt in der Hirnrinde die Transportgeschwindigkeit der Glukose und des Natriums (34), ökonomisiert also den neuronalen Energiestoffwechsel durch Förderung der Zellatmung und der Glukoseausnutzung der Nervenzellen (11).

Narum aber Helfergin auf die Serumkonzentration von Thiopental einwirkt im Sinne einer Konzentrationserniedrigung läßt sich nicht sagen, ebensowenig, wie kein Grund für die annehmbare

Aktivitätsminderung der Serumcholinesterase durch Helfergin zu finden ist, zumal, da keine Hemmung der Serumcholinesterase durch Helfergin gegenüber dem Substrat Benzoylcholinchlorid stattfindet und eine Beeinflussung über Blutdruck - und Pulswerte ausgeschlossen wurde.

Zusammenfassung

An acht Versuchspersonen wurden jeweils zwei Thiopentalnarkosen (Pentotal^R) durchgeführt. Sieben bekamen 210 mg pro kg Körpergewicht injiziert, eine 420 mg pro kg Körpergewicht. Bei jeder Versuchsperson wurde in einer der beiden Narkosen zusätzlich 500 mg Helfergin injiziert. Gemessen wurden 1. die Serumcholinesteraseaktivität nach Kalow (28) und 2. die Thiopentalkonzentration im Serum nach Goldbaum und Frey (22), (21).

Dabei zeigt sich, daß die Serumcholinesterase wahrscheinlich bei Helfergininjektion eine Aktivitätsminderung erfährt. Die Einzelversuche erbrachten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Signifikant ist die Thiopentalkonzentration im Serum bei Helfergininjektion erniedrigt.

Ferner wurden Messungen durchgeführt, um festzustellen, ob Helfergin die Serumcholinesteraseaktivität hemmt. Dies konnte ausgeschlossen werden, da keine Hemmung gegenüber dem Substrat Benzoylcholinchlorid auftritt. Desgleichen wurde ein möglicher Effekt über Blutdruck - und Pulswerte, also über den Blutkreislauf ausgeschlossen.

Literaturverzeichnis

1. AHLEMEYER, H.-D.: Med. Diss. München (1969)
2. ALLES, G.A. and R.C. HAWES: Cholinesterase
in the blood of men.
J. biol. Chem. 133, 375 (1940)
3. BERLINGER, R.: Med. Diss. München (1969)
4. BERNARDINI, P.: Vortrag während der Inter-
nationalen Tagung über die
"selektiven psychostimulier-
enden Pharmaka" in Rom, 25. u.
26. Januar 1963, Arznm.-For. 13,
1102 (1963)
5. BLOCK, W. und EHIGT, J.: Zum Stoffwechsel radio-
aktiv markierter Barbiturate
und Thiobarbiturate; 4. Mitt.:
Verteilung in den Organen;
Arzneimittelforschung 10,
949 (1960)
6. BRENNER, H.: Über den Wert des Dimethyl-
aminoäthanol-parachlorphenoxy-
acetats - Ludricil - bei der
Behandlung von Verletzungen des
Gehirns. Wiener Med. Wschr. 18,
347 (1962)
7. BRODIE, B.B., MARK, L.C., PAPPER, E.M., LIEF, P.A.,
BERNSTEIN, E. und ROVENSTINE:
The fate of thiopental in man
and a method for its estimation
in biological material. J. Pharma-
col. Exp. Therap. 98, 85 (1950)

8. BRODIE, B.B., BURNS, J.J., MARK, L.C., LIEF, P.A., BERNSTEIN, E. and PAPPER, E.M.: The fate of pentobarbital in man and dog and a method for its estimation in biological material. J. Pharmacol. Exp. Ther. 109, 26 (1953)

9. BRODIE, B.B., BERNSTEIN, E. and MARK, L. C.: The role of body fat in limiting the duration of action of thiopental. J. Pharmacol. Exp. Ther. 105, 421 (1952)

10. BRODIE, B.B.: Physiological disposition and chemical fate of thiobarbiturates in the body. Federation Proceedings: 11, 632 (1952)

11. CAZZULO, C.L. und De MARTIS, P.: Kongreßvortrag 1963, Rom.

12. CLAUSS, G., EBNER, H.: Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen. Verlag Harri Deutsch, Frankf. u. Zürich, 222 (1970)

13. CLAUSS, G., EBNER, H.: Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen. Verlag Harri Deutsch, Frankf. u. Zürich, 170 (1970)

14. COIRAULT, R., G. ROUÏF, H. POURPRE, R. DAMASIO,
P. DELINGE, M. DAVID,
J. TALAIRACH: Presse Médicale
68, 215-216 (1960)
15. COIRAULT, R., P. DELIQUE, G. ROUÏF:
Agressologie 1, 113-138 (1960)
16. COIRAULT, R.: Revue Lyonnaise Méd. 1 (1959)
179
17. COIRAULT, R., S. DESCLOS de la FRONCHAIS: Gaz.
h3p. 131 (1959) 1151
18. COOPER, J.R. and BRODIE, B.B.: Enzymatic oxydation
of pentobarbital and thiopental.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 120,
75 (1957)
19. DELAY, Y., Y. THUILLIER, P. PICHOT, T. LEMPERIERE,
S. BRION: Ann. Méd. Psych. 118
(1960), 133
20. DOENICKE, A., SCHMIDINGER, St. und KRUMEY, J.:
Suxamethonium and Serunicholin-
esterase. Brit. J. Anaesth., 40
(1968)
21. FREY, H.-H., DOENICKE, A. und JÄGER, G.:
Quantitative Bedeutung der Desul-
furierung im Stoffwechsel von
Thiobarbituraten. Med. exp. 4,
243 (1961)
22. GOLDBAUM, L.R.: Determination of barbiturates.
Ultraviolet spectrophotometric
method with differentiation of
several barbiturates. Analytical
Chemestrie 24, 1604, (1952)

23. GOLDSTEIN, A. and ARONOW, L.: The duration of action of thiopental and pentobarbital. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 128, 1 (1960)

24. GROB, D.: Anticholinesteraseintoxication in man and its treatment. *Handb. d. exp. Pharm.* G.B. Koelle, Springer (1963)

25. GURTNER, Th., KREUTZBERG, G. und DOENICKE, A.: Comparative studies on cholinesterase activity in serum and liver cells. *Acta Anaesth. Scandinav.*, 7, 69 (1963)

26. HAUPT, H., HEIDE, K., ZWISLER, V. und SCHWICK, H.G.: Isolierung und physikalisch-chemische Charakterisierung der Cholinesterase aus Humanserum. *Blut*, 14, 65 (1966)

27. JAUD, W.: Der Wirkungsabbau im Serum nach intravenösen Thiobarbitalnarkosen beim Menschen. (Vergleich von Thiopental u. Thiobutabarbital) *Med. Diss.* München (1965)

28. KALOW, W. and LINDSAY, H.A.: A comparison of optical and manometric methods for the assay of human serum cholinesterase. *Canad. J. Biochem. Physiol.* 33, 568 (1955)

29. LANG, K.: Der intermediäre Stoffwechsel. Springer (1952)

30. LUNDY, J.S. and ADAMS, R.C.: Pentothal Sodium
Intravenous Anaesthesia.
Army M. Bull. 63, 90 (1943)
31. MAYNERT, E.W. and VAN DYKE, H.B.: Metabolism
of Barbiturates. Pharmacol.
Rev. 1, 217 (1949)
32. MENDEL, B. and H. RUDNEY: Cholinesterase.
Specific tests for true
cholinesterase and pseudo-
cholinesterase. Biochem. J.
37, 473 (1943)
33. MENDEL, B. and H. RUDNEY: Studies on cholin-
esterase: Cholinesterase and
pseudocholinesterase. Biochem.
J. 37, 59 (1943)
34. NICKEL, J., BREYER, U., CLAVER, B. und QUAD-
BECK, G.: Arznm. For. 13,
882 (1963)
35. PLOUGH, J.C., WALDSTEIN, S.S., BARILA, T.G.
and GOLDBAUM, L.R.: Rate of
disappearance of thiopental
from the plasma in the dog
and in man. J. Pharmacol.
Exp. Ther. 116, 486 (1956)
36. PRICE, H.L.: Dynamic concept of distribu-
tion of thiopental in human
body. Anaesthesiology 21,
40 (1960)

37. PRICE, H.L., KORNAT, P. J., SAFER, J.N.,
CONNER, E.H. and PRICE, M.L.:
Uptake of thiopental by body
tissues and its relation to
duration of narcosis. Clin.
Pharmacol. Ther. 1, 16 (1960)
38. RAVENTOS, J.: Distribution in body and meta-
bolic fate of barbiturates.
J. Pharm. and Pharmacol. 6,
217 (1954)
39. RICHARDS, R.K. and TAYLOR, J.D.: Some factors
influencing distribution,
metabolism and action of bar-
biturates. A Review, Anaesthes-
iology 17, 414 (1956)
40. RICHTER, D. and P.G. CROFT: Blood esterases
Biochem. J. 36, 746 (1942)
41. SCHMIDINGER, St., DOENICKE, A.: Die Serumcholin-
esterase. Eine Gegenüberstel-
lung zweier Bestimmungsmethoden.
Zeitschr. f. kl. Chem. 4. Jg., 6,
(1966)
42. SHIDEMAN, F.E., GOULD, T.C., WINTERS, W.P.,
PETERSON, R.C. and WILNER, W.K.:
The Distribution and in Vivo
Rate of Metabolism of Thiopental.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 107,
368 (1953)
43. SOEHRING, K. und DIETZ, W.: Klin. Wschr. 34, 705
(1956)

44. TAYLOR, J.D., RICHARDS, R.K. and TABERN, D.L.:
Metabolism of S^{35} Thiopental
(Pentothal) J. Pharmacol. a.
Exp. Therap. 104, 93 (1952)

45. TAYLOR, J.P., RICHARDS, R.K., DAVIN, J.C. and
ASHER, J.: Plasma Binding of
Thiopental in the Nephrec-
tonized Rabbit. J. Pharmacol.
a. Exp. Therap. 112, 40 (1954)

46. THUILLIER, G., P. RUMPF, J. THUILLIER:
C. R. Acad. Sci 249 (1959),
2081

47. THUILLIER, J., P. RUMPF, G. THUILLIER:
C. R. Soc. Biol. (Paris) 153
(1959), 1914

48. WIETEK, H.: Arzneimittel-Forschung -
Drug Research 13 (1963)
Wissenschaftl. Abtl.
Helfenberg AG.

49. WINTERS, W.D., SPECTOR, E., WALLACH, D.P. and
SHIDEMAN, FE.: Metabolism
of thiopental - S^{35}_{14} and
thiopental - 2 - C by a
rat liver mince and identi-
fication of pentobarbital as
a major metabolite. J. Pharma-
col. Exp. Ther. 114, 343
(1955)

A N H A N G

Kalow

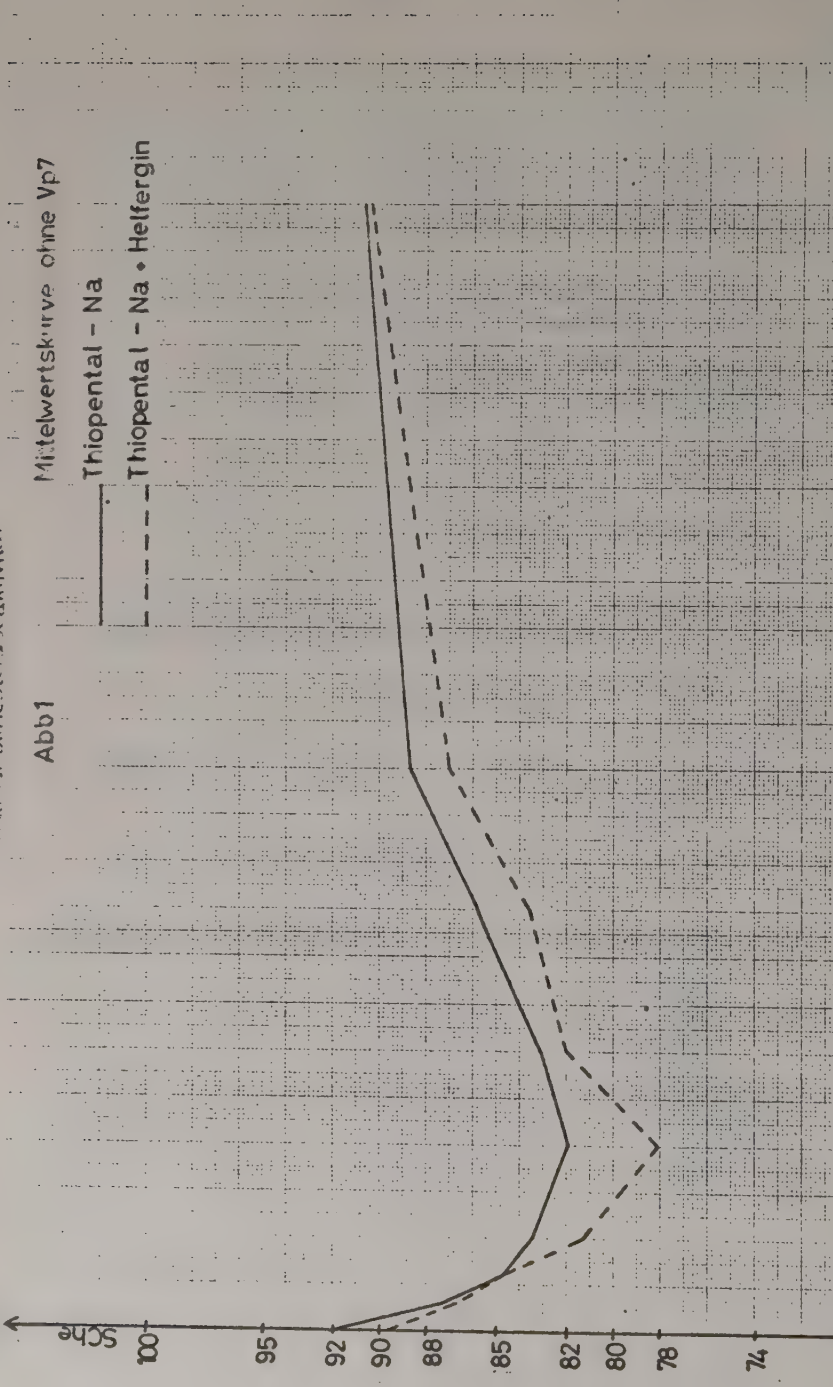
Sche

Serumcholinesteraseaktivität

Abb 1

Mittelwertskurve ohne Vp7
Thiopental - Na
Thiopental - Na + Helfergin

min



Thiopental in $\mu\text{g/ml}$

Thiopentalkonzentration

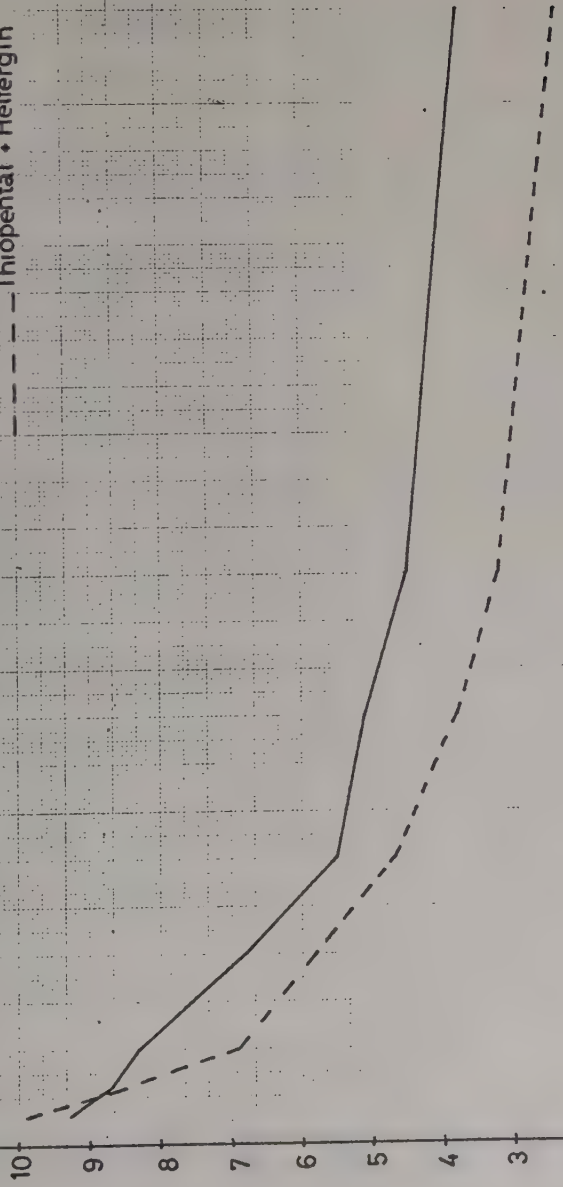
Abb 2

Mittelwertskurve ohne Vp7

Thiopental

Thiopental + Helfergin

min



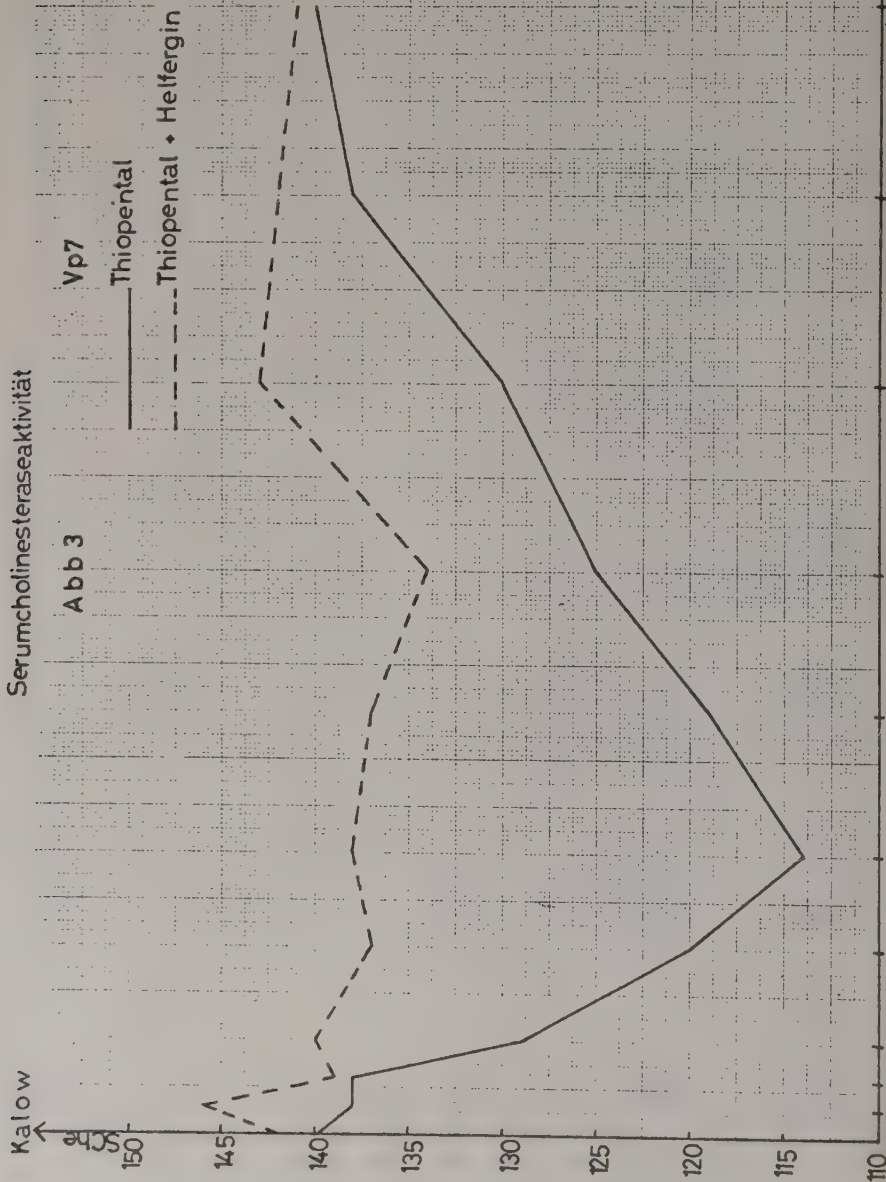
Serumcholinesteraseaktivität

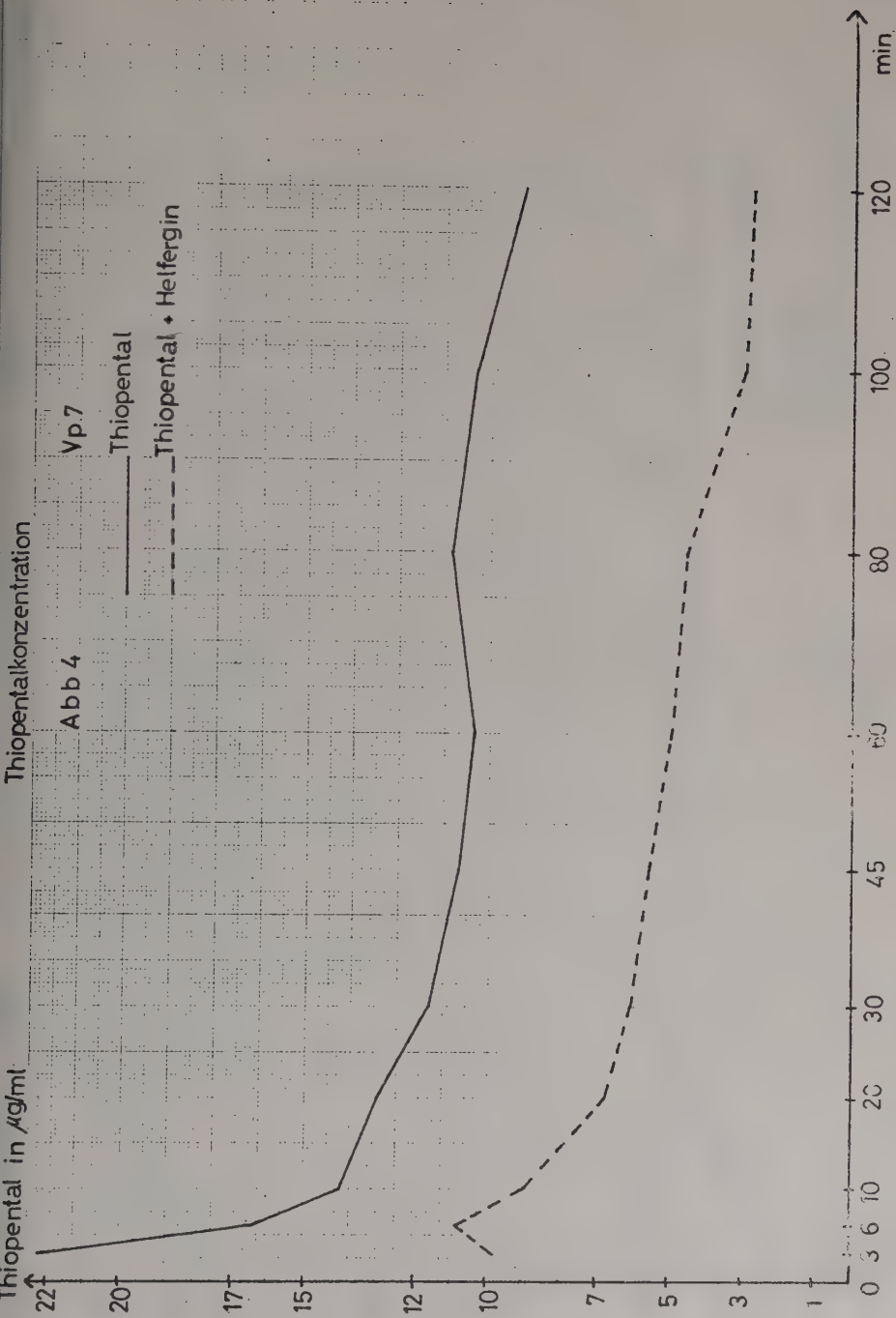
Abb 3

Vp7

— Thiopental
 - - - Thiopental + Helfergin

Kalow
 Sche





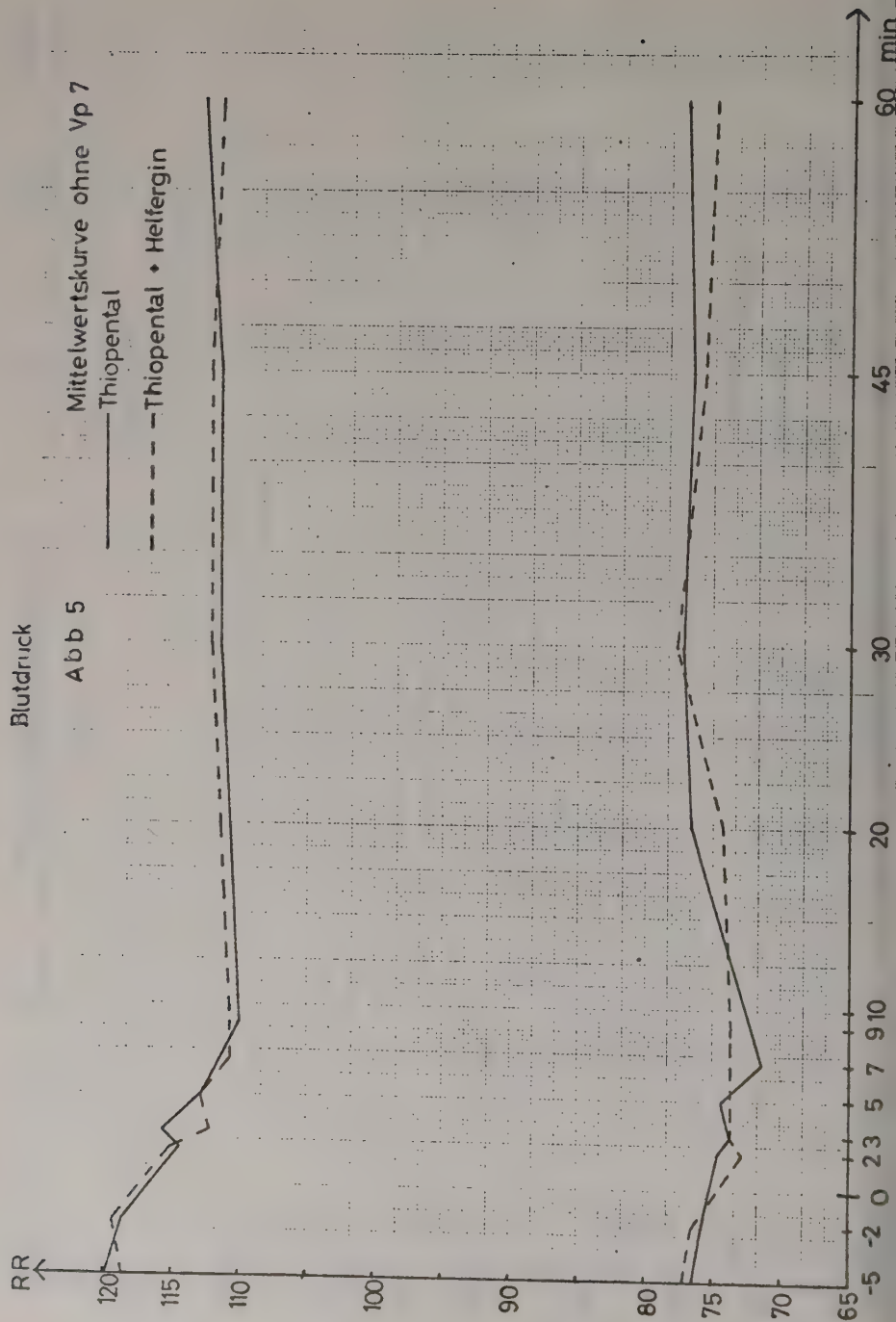
Blutdruck

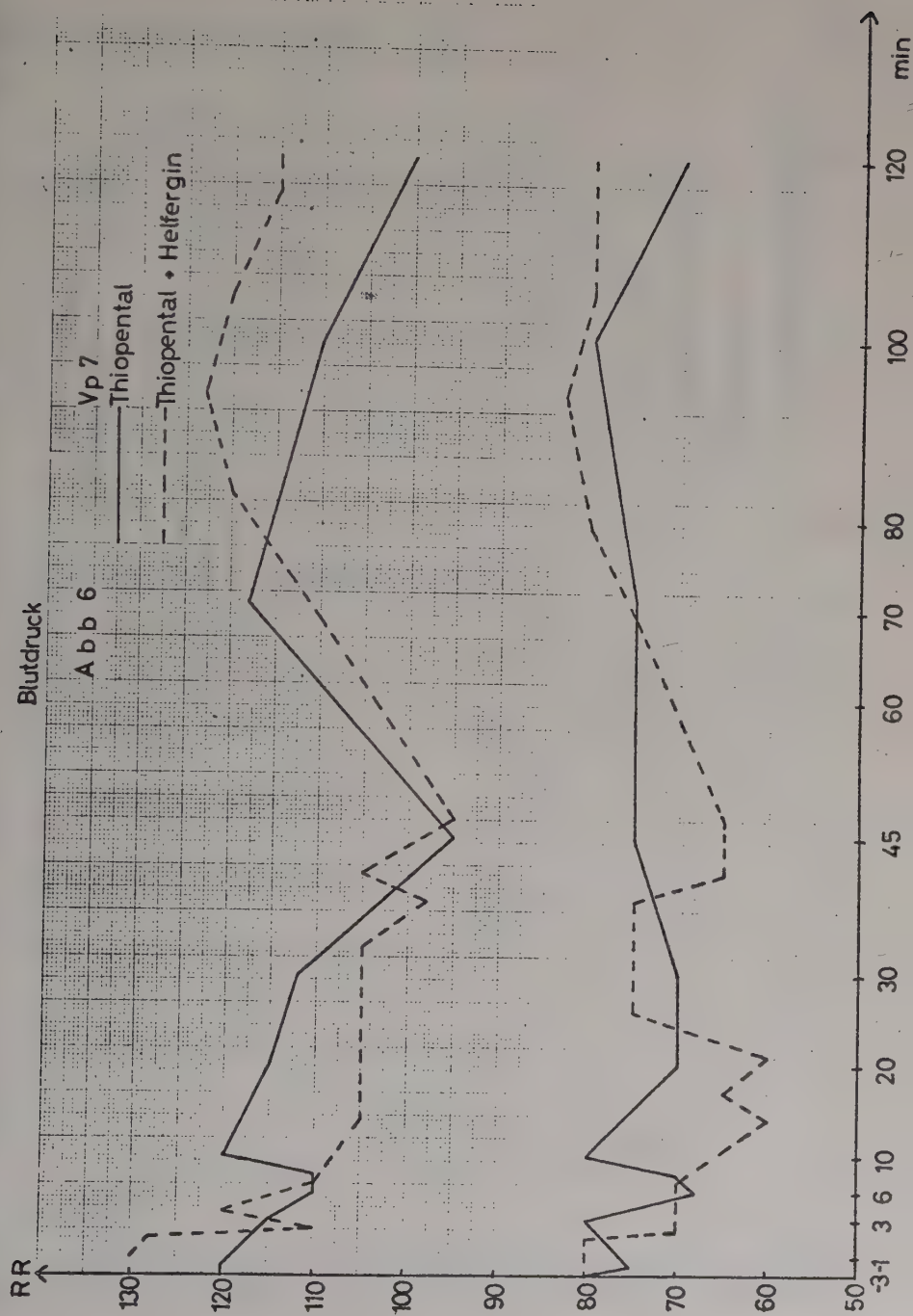
Abb 5

Mittelwertskurve ohne Vp 7

— Thiopental

- - - Thiopental + Helfergin





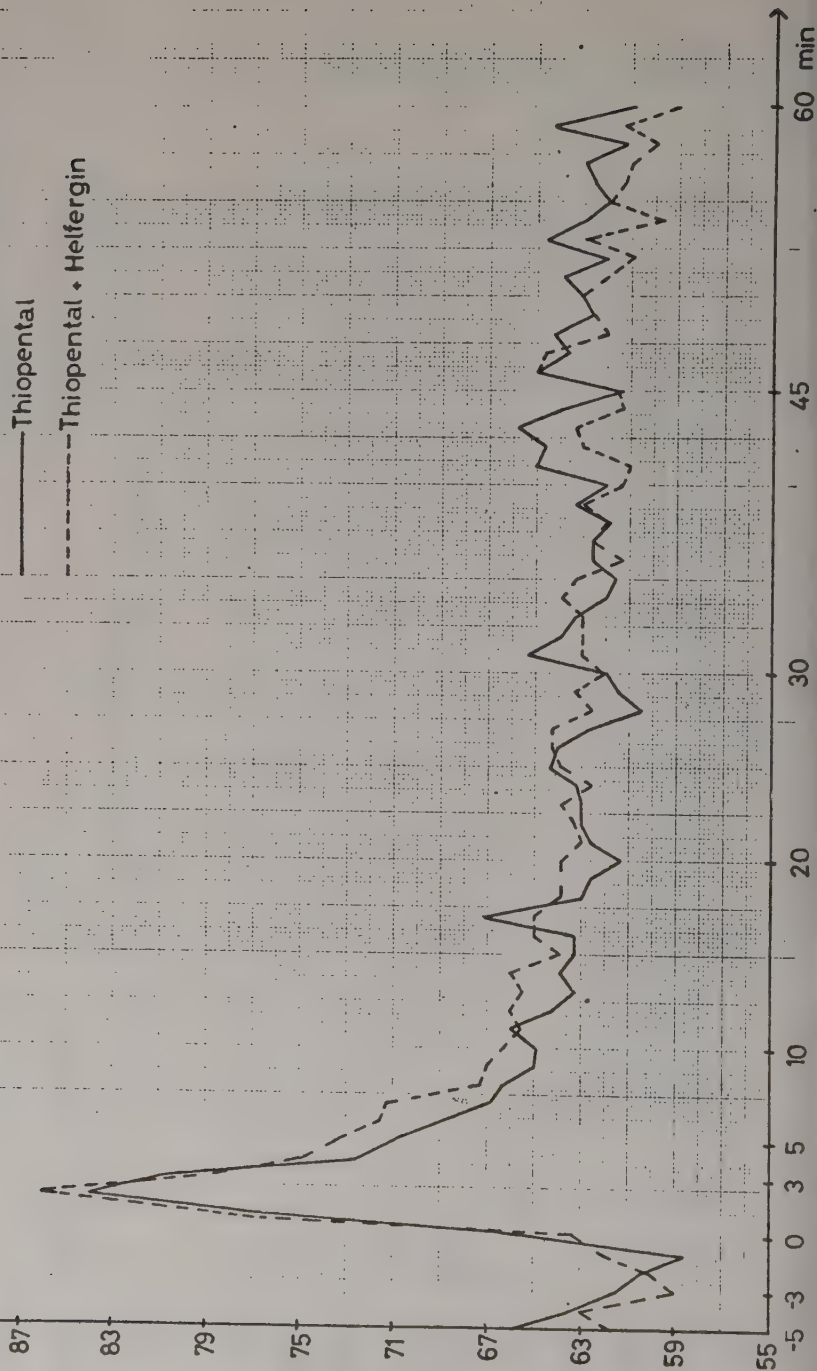
Puls

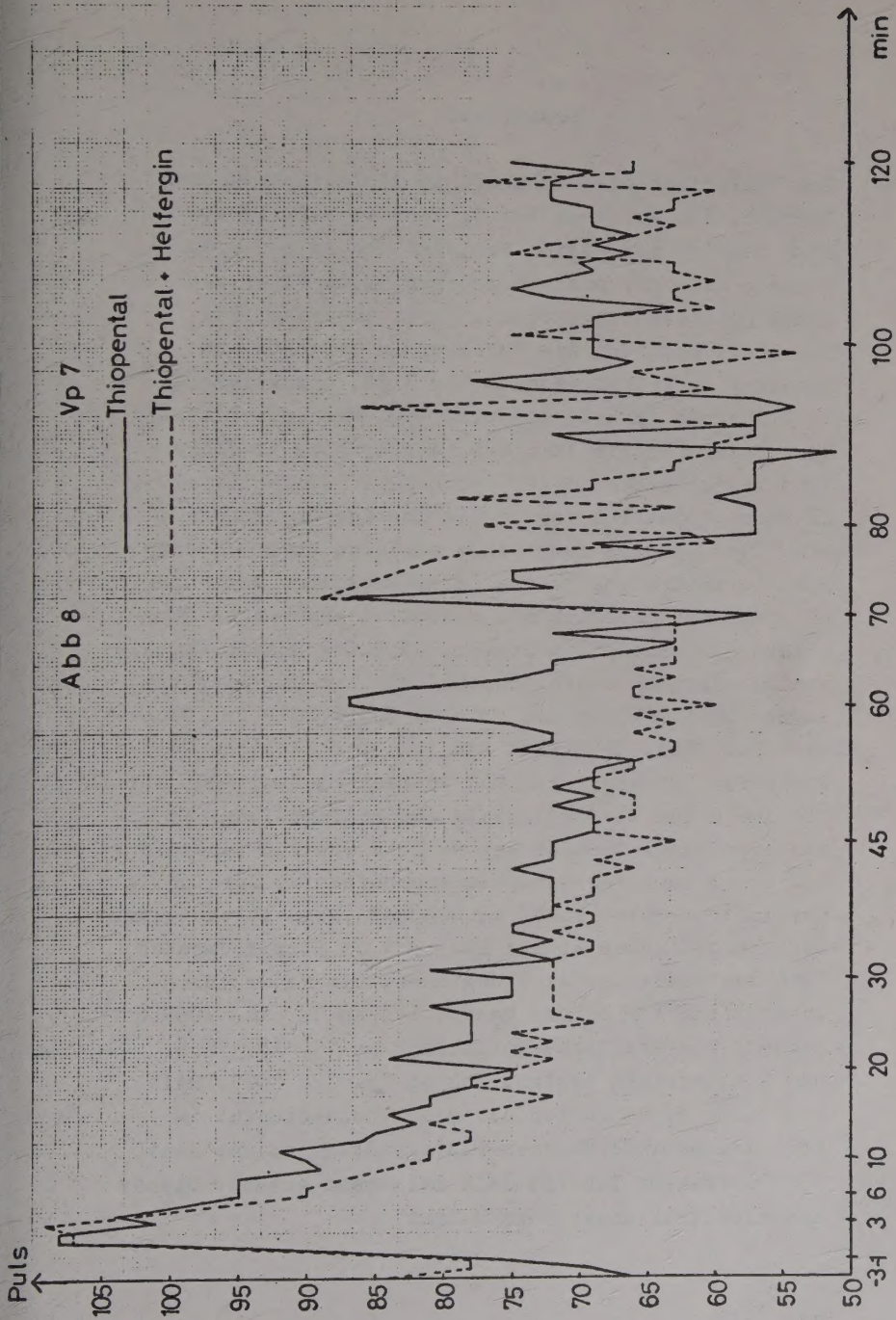
Abb 7

Mittelwertskurve ohne Vp 7

— Thiopental

- - - Thiopental + Helfergin





Lebenslauf

Ich Volker Schlenke wohnhaft in Gräfelfing/München Wurmstr. 39, wurde am 15. 7. 1943 in Leipzig als Sohn des Dr. med. Heinz Schlenke und seiner Frau Susanne geb. Morgenstern geboren. Mein Vater ist niedergelassener praktischer Arzt in Gräfelfing, Landkreis München. Die Volksschule besuchte ich zunächst in Leipzig-Mockau bis 1950, anschließend in Menteroda (Thüringen) bis 1953. Nach der Flucht der ganzen Familie in die Bundesrepublik im Jahre 1953 besuchte ich die Volksschule in Wolfenbüttel. Im Jahre 1954 trat ich in die dortige Oberschule ein. 1955 kam ich nach einem erneuten Umzug unserer Familie in die Oberschule in Ludwigsburg. Von 1956 bis 1958 besuchte ich die staatlich genehmigte Oberschule "Schwenke" in Bremen. 1958 zog unsere Familie von Bremen nach Gräfelfing bei München um. Hier besuchte ich zunächst die private Oberschule Dr. Schönharl und Wild. 1959 trat ich in das staatliche Realgymnasium Starnberg ein und bestand im Juni 1965 für den Zweig der Oberrealschule die Reifeprüfung. Im Wintersemester 1965/66 begann mein Studium zunächst mit einem Semester Naturwissenschaften an der Ludwig Maximilians-Universität zu München. Nach Ablegung von Eignungsprüfungen konnte ich dann im Sommersemester 1966 das Medizinstudium beginnen. Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung konnte ich am 19. 10. 1967 bestehen, die ärztliche Vorprüfung am 11. 10. 1968. Das Staatsexamen bestand ich am 15. 12. 1971. Seit dem 1. 1. 1971 bin ich als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus München-Pasing tätig. Am 24. Juni 1969 heiratete ich Fräulein Elisabeth Ammann. Dieser Ehe entstammt unser Sohn Helmut.

Mai 1972



